

· 临床指引与共识 ·

肺癌适应性治疗中国专家共识

吴一龙¹, 陆舜², 程颖³, 周清¹, 张嘉涛¹, 潘焱¹, 汪斌超¹, 韩宝惠²
陈海泉⁴, 周清华⁵, 王绿化⁶, 陈明⁷, 王浩⁸, 周彩存⁹, 刘晓晴¹⁰, 马智勇¹¹
黄诚¹², 宋启斌¹³, 莫树锦(Tony Mok)¹⁴, 钟文昭¹, 朱正飞⁴, 宋勇¹⁵, 陈蓉蓉¹⁶
陈克终¹⁷, 刘基巍¹⁸, 杨帆¹⁷, 胡晓桦¹⁹, 胡毅²⁰, 杨懿²¹, 岳东升²², 王群²³
赵军²⁴, 范江²⁵, 陈椿²⁶, 孟庆威²⁷, 闫小龙²⁸, 董晓荣²⁹, 朱波³⁰, 邢力刚³¹
李兆澄(Molly Li)¹⁴, 李子明², 褚倩³², 陈元³², 林根¹², 段建春³³, 田攀文⁵
范云³⁴, 刘安文³⁵, 刘慧⁷, 刘哲峰²⁰, 杨农³⁶, 汪步海³⁷, 张同梅³⁸, 信涛³⁹
刘思阳⁴⁰, 王志杰⁸, 马锐⁴¹, 于起涛⁴², 林劼⁴³, 涂海燕¹, 姚煜⁴⁴, 赵明芳⁴⁵
王慧娟¹¹, 张海波⁴⁶, 蔡尚立⁴⁷, 张绪超¹, 李慧³, 杜瀛瀛⁴⁸, 吴芳⁴⁹, 严令华⁵⁰
崔久崧⁵¹, 王燕⁸, 邬麟⁵², 周建娅⁵³, 汪笑男⁵⁴, 黄媚娟⁵, 冯卫能⁵⁵, 周进⁵⁶
李力⁵⁷, 中国抗癌协会肺癌专业委员会, 广东省临床试验协会/中国胸部肿瘤研究协作组

(1. 广东省肺癌研究所, 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院), 广州 510080; 2. 上海交通大学医学院附属胸科医院, 上海 200030; 3. 吉林省肿瘤医院, 长春 130021; 4. 复旦大学附属肿瘤医院, 上海 200032; 5. 四川大学华西医院, 成都 610041; 6. 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院, 广东深圳 518116; 7. 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510060; 8. 中国医学科学院肿瘤医院, 北京 100021; 9. 同济大学附属上海市肺科医院, 上海 200433; 10. 解放军总医院第五医学中心, 北京 100039; 11. 郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院, 郑州 450003; 12. 福建省肿瘤医院, 福州 350011; 13. 武汉大学人民医院肿瘤中心, 武汉 430060; 14. 香港中文大学医学院, 香港; 15. 东部战区总医院, 南京 210002; 16. 北京吉因加科技有限公司, 北京 102206; 17. 北京大学人民医院, 北京 100044; 18. 大连医科大学附属第一医院, 辽宁大连 116011; 19. 广西医科大学第一附属医院, 南宁 530020; 20. 解放军总医院, 北京 100071; 21. 成都市第三人民医院/西南交通大学医学院, 成都 610031; 22. 天津医科大学肿瘤医院, 天津 300060; 23. 复旦大学附属中山医院, 上海 200032; 24. 北京大学肿瘤医院, 北京 100142; 25. 上海交通大学附属上海市第一人民医院, 上海 200025; 26. 福建医科大学附属协和医院, 福州 350001; 27. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 哈尔滨 150081; 28. 空军军医大学唐都医院, 西安 710038; 29. 华中科技大学同济医学院附属协和医院, 武汉 430022; 30. 陆军军医大学第二附属医院-新桥医院, 重庆 400037; 31. 山东省肿瘤医院, 济南 250117; 32. 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 武汉 430030; 33. 中国医学科学院肿瘤医院山西医院, 太原 030013; 34. 中国科学院大学附属肿瘤医院/浙江省肿瘤医院, 杭州 310022; 35. 南昌大学附属第二医院, 南昌 330006; 36. 湖南省第二人民医院, 长沙 410035; 37. 南京大学医学院附属苏北人民医院, 江苏扬州 225001; 38. 首都医科大学附属北京胸科医院, 北京 101149; 39. 哈尔滨医科大学附属第二医院, 哈尔滨 150001; 40. 暨南大学附属第一医院, 广州 510630; 41. 辽宁省肿瘤医院, 沈阳 110042; 42. 广西医科大学附属肿瘤医院, 南宁 530012; 43. 昆明医科大学第二附属医院, 昆明 650101; 44. 西安交通大学第一附属医院, 西安 710061; 45. 中国医科大学附属第一医院, 沈阳 110001; 46. 广东省中医院, 广州 510120; 47. 广州燃石医学检验所有限公司, 广州 510300; 48. 安徽医科大学第一附属医院, 合肥 230022; 49. 中南大学湘雅二医院, 长沙 410011; 50. 上海桐树生物科技有限公司, 上海 200444;

[基金项目] 广东省科技计划项目(2023B110009); 广东省肺癌转化医学重点实验室项目(2017B030314120); 广东省人民医院横向课题(2021-40); 国家自然科学基金青年项目(82303936)。

[通讯作者] 周清, E-mail: gzzhouqing@126.com; 吴一龙, E-mail: syylwu@live.cn。

51. 吉林大学白求恩第一医院, 长春 130021; 52. 湖南省肿瘤医院, 长沙 410013; 53. 浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310031; 54. 南京世和基因生物技术股份有限公司, 南京 210032; 55. 佛山市第一人民医院, 广东佛山 528000; 56. 四川省肿瘤医院, 成都 610042; 57. 陆军军医大学大坪医院, 重庆 400042)

[关键词] 肺癌; 适应性治疗; 共识

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.202407049

Consensus of Chinese Experts on Adaptive Therapy for Lung Cancer // WU Yi-long¹, LU Shun², CHENG Ying³, ZHOU Qing¹, ZHANG Jia-tao¹, PAN Yi¹, WANG Bin-chao¹, HAN Bao-hui², CHEN Hai-quan⁴, ZHOU Qing-hua⁵, WANG Lv-hua⁶, CHEN Ming⁷, WANG Jie⁸, ZHOU Cai-cun⁹, LIU Xiao-qing¹⁰, MA Zhi-yong¹¹, HUANG Cheng¹², SONG Qi-bin¹³, MO Shu-jin¹⁴, ZHONG Wen-zhao¹, ZHU Zheng-fei⁴, SONG Yong¹⁵, CHEN Rong-rong¹⁶, CHEN Ke-zhong¹⁷, LIU Ji-wei¹⁸, YANG Fan¹⁷, HU Xiao-hua¹⁹, HU Yi²⁰, YANG Yi²¹, YUE Dong-sheng²², WANG Qun²³, ZHAO Jun²⁴, FAN Jiang²⁵, CHEN Chun²⁶, MENG Qing-wei²⁷, YAN Xiao-long²⁸, DONG Xiao-rong²⁹, ZHU Bo³⁰, XING Li-gang³¹, LI Zhao-cheng(Molly Li)¹⁴, LI Zi-ming², CHU Qian³², CHEN Yuan³², LIN Gen¹², DUAN Jian-chun³³, TIAN Pan-wen⁵, FAN Yun³⁴, LIU An-wen³⁵, LIU Hui⁷, LIU Zhe-feng²⁰, YANG Nong³⁶, WANG Bu-hai³⁷, ZHANG Tong-mei³⁸, XIN Tao³⁹, LIU Si-yang⁴⁰, WANG Zhi-jie⁸, MA Rui⁴¹, YU Qi-tao⁴², LIN Jie⁴³, TU Hai-yan¹, YAO Yu⁴⁴, ZHAO Ming-fang⁴⁵, WANG Hui-juan¹¹, ZHANG Hai-bo⁴⁶, CAI Shang-li⁴⁷, ZHANG Xu-chao¹, LI Hui³, DU Ying-ying⁴⁸, WU Fang⁴⁹, YAN Ling-hua⁵⁰, CUI Jiu-wei⁵¹, WANG Yan⁸, WU Lin⁵², ZHOU Jian-ya⁵³, WANG Xiao-nan⁵⁴, HUANG Mei-juan⁵, FENG Wei-neng⁵⁵, ZHOU Jin⁵⁶, LI Li⁵⁷, Chinese Association of Lung Cancer, Guangdong Association of Clinical Trials (GACT)/Chinese Thoracic Oncology Group (CTONG)

Key words: lung cancer; adaptive therapy; consensus

Authors' address: 1. Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong Provincial People's Hospital(Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China; 2. Shanghai Chest Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; 3. Jilin Cancer Hospital, Changchun 130021, China; 4. Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China; 5. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 6. Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen Center, Guangdong Shenzhen 518116, China; 7. Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; 8. Cancer Hospital, Chinese

Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China; 9. Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China; 10. Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 11. He'nan Cancer Hospital, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China; 12. Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350011, China; 13. Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 14. Faculty of Medicine, the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China; 15. General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, China; 16. Beijing GenePlus Technology Co., Ltd., Beijing 102206, China; 17. Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 18. The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116011, China; 19. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530020, China; 20. Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China; 21. The Third People's Hospital of Chengdu/Southwest Jiaotong University School of Medicine, Chengdu 610031, China; 22. Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China; 23. Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 24. Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China; 25. Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China; 26. Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China; 27. Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China; 28. Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China; 29. Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 30. Xinqiao Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China; 31. Shandong Cancer Hospital & Institute, Ji'nan 250117, China; 32. Tongji Hospital affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China; 33. Shanxi Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Taiyuan 030013, China; 34. Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 35. The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 36. The Second People's Hospital of Hunan Province, Changsha 410035, China; 37. Subei People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Yangzhou 225001, China; 38. Beijing Chest Hospital, Capital

Medical University, Beijing 101149, China; 39. The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 40. The First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China; 41. Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China; 42. Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530012, China; 43. The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China; 44. First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 45. The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 46. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 47. Burning Rock Biotech Co., Ltd., Guangzhou 510300, China; 48. The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 49. The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China; 50. Shanghai Tongshu Biotechnology Co., Ltd., Shanghai 200444, China; 51. The First Bethune Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; 52. Hunan Cancer Hospital, Changsha 410013, China; 53. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310031, China; 54. Nanjing Geneseeq Technology Inc., Nanjing 210032, China; 55. The First People's Hospital of Foshan, Guangdong Foshan 528000, China; 56. Sichuan Cancer Hospital, Chengdu 610042, China; 57. Daping Hospital of Army Medical University, Chongqing 400042, China

由中国抗癌协会肺癌专业委员会和广东省临床肿瘤协会/中国胸部肿瘤研究协作组主办的“第21届中国肺癌高峰论坛”于2024年3月2日在广州顺利召开。此次论坛以肺癌适应性治疗为主题,从肺癌适应性治疗定义、早中晚期临床应用以及生物标志物对适应性治疗的指导价值等角度展开探讨并达成了专家共识。

适应性治疗(adaptive therapy)一词,在肿瘤学上最多被应用在自适应放疗,意在放疗过程中基于肿瘤或正常组织的变化(如解剖位置变化、肿瘤进行性生物学变化等),随时进行剂量重建,自我修正射野和照射剂量,最后实现肿瘤患者的个体化治疗。近年来,肺癌适应性治疗的概念从放疗领域逐步拓展到肺癌综合治疗的其他方面,这一趋势受到了越来越多的关注。这种关注主要得益于肺癌肿瘤标志物的发展,例如无创的外周血分子残留病灶(molecular residual disease, MRD)检测,以及新辅助治疗后手术病理诊断的完全病理缓解(pathological

complete response, pCR)等,此类肿瘤标志物与患者体内肿瘤负荷变化、长期生存预后已建立密切的联系,甚至具有指导下一步治疗方案的潜能。因此,围绕肺癌适应性治疗专题,本次论坛结合国内外相关指南、共识和新近出现的研究数据,展开深入研讨和交流,并达成了以下专家共识。

本共识的证据程度和推荐程度为:

证据程度:

强:证据来自大规模Ⅲ期随机对照研究或基于个体病例数据(individual patient data, IPD)的meta分析;

中:证据来自Ⅱ期临床试验;

弱:没有随机对照试验;

推荐程度:

强:基于强证据,专家组意见基本一致(90%);

中:基于中证据,专家组大部分意见一致(>60%);

弱:基于弱证据,专家组意见不一致。

共识一:适应性治疗指的是利用生物标志物精准选择患者,在标准治疗基础上实施降阶或升阶治疗,以期获得更佳的疗效、更高的生活质量和/或更好的成本效益

证据程度:中;推荐程度:强。

目前,肺癌治疗模式的更替主要来自于严格的头对头、随机对照阳性临床试验。这些治疗模式的更替包括三种主要类型:首先是取代标准治疗的新方案,是一种新的药物、疗法或治疗策略,提供了更有效或更安全的治疗选择。其次是升阶治疗,是在标准治疗的基础上额外增加治疗,通过联合使用多种药物或治疗手段,提高治疗效果。最后是降阶治疗,即在标准治疗的基础上减少治疗,通过减少药物剂量、缩短治疗周期或调整治疗方案,提高生活质量或者减少治疗相关不良反应或是达到更好的药物成本效益。

对于升阶治疗,FLAURA2研究是近年来最为典型的代表^[1],针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)敏感突变晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者,探索是否在奥希替尼单药靶向治疗的基础上升阶加上化疗,研究结果表明,联合化疗组的患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)达到25.5个月,而单纯奥希替尼治疗的患者为16.7个月,有显著统计学意义[风险比(hazard ratio, HR)=0.62,

95%可信区间(confidence interval, CI)0.49~0.79, $P < 0.0001$]。此外, 这项研究的事后分析提示, L858R和脑转移患者, 升阶能够延长PFS均达11个月, 提示这两类患者可能更适合此适应性升阶治疗。最近的研究更指出, 只有基线循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)阳性的患者, 才能从这一升阶治疗获益。这说明了在考虑标准治疗基础上进行升阶, 尤其是加入毒副作用相对明显的治疗模式时, 利用有效、合理的生物标志物及临床特征进行人群筛选是较为重要的步骤。这个思路同样体现在“A+T”的治疗模式, 如CTONG 1509研究思路^[2], 是否在标准的一代EGFR靶向药基础上升阶加上贝伐珠单抗, 最终研究分析结果同样提示, 此升阶模式在EGFR L858R突变(HR=0.50, 95%CI 0.32~0.77)以及脑转移(HR=0.48, 95%CI 0.27~0.84)的患者群体获益更大。

对于降阶治疗, 外科领域的肺结节亚肺叶切除值得关注。两项研究, 即日本的JCOG0802/WJOG-4607L和国际多中心的GALGB 140503, 为支持肺叶切除的“降阶”理念提供了有力的证据^[3-4]。这两项研究的对象是直径 ≤ 2 cm的早期NSCLC患者, 并在手术过程中确认区域淋巴结为阴性后, 随机分组为亚肺叶切除和肺叶切除。研究结果显示, 两组患者的术后生存情况相当。这两项研究为直径 ≤ 2 cm、非磨玻璃型NSCLC患者实施亚肺叶切除提供了可靠证据, 彰显了降阶治疗策略的成功应用。另一个典型的降阶治疗例子是DYNAMIC研究^[5], 该研究以II期结肠癌术后是否需要辅助化疗为研究问题。这项非劣效研究采用2:1的随机分组方式, 将患者分为ctDNA决策组和标准组。ctDNA决策组的患者在术后4周和7周进行外周血ctDNA检测, 如果检测到ctDNA阳性则接受辅助化疗, 否则无需化疗。而标准组则根据常规的临床病理特征来决定是否需要化疗。该研究的主要研究终点是2年无复发生存率, ctDNA组和标准组分别为93.5%和92.4%, 达到了非劣效研究统计阈值。更为重要的是, 该研究的关键次要研究终点是两组患者接受辅助化疗的比例, 分别为15%和28%^[5]。换句话说, 在生存率无显著差异的前提下, ctDNA指导辅助化疗的决策使整体患者接受辅助化疗的比例降低了一半。这种降阶治疗模式可以提高患者的生活质量, 并降低治疗的经济负担。

综上, 在肺癌适应性治疗中, 利用生物标志物

及临床特征精准选择适合的患者群体至关重要, 这既可在标准治疗基础上实施升阶治疗, 也可采取降阶治疗策略。肺癌适应性治疗更侧重于追求患者的生存、生活质量以及成本效益等因素。

适应性治疗标志物

共识二: 用于适应性治疗的标志物, 需经临床验证, 能动态、稳定地预测无复发或无进展, 或预测疗效

共识三: ctDNA-MRD作为适应性治疗的标志物, 目前证据支持阳性用于指导升阶治疗, 阴性用于降阶治疗, 但需要更多的临床试验确认

共识四: 新辅助治疗取得病理学完全缓解, 目前证据提示可作为降阶辅助治疗的标志物

证据程度: 中; 推荐程度: 强。

近年来, 基于外周血ctDNA高深度检测的MRD评估在肺癌、肠癌等实体瘤中得到飞速发展。目前肺癌MRD研究集中于局部根治性治疗后的动态监测临床场景中, 如早中期肺癌根治性切除术后或局部晚期肺癌根治性放化疗后^[6]。既往已有多项前瞻性研究证实肺癌MRD监测在术后的超强预后价值, MRD阳性患者其预后远差于MRD阴性患者, 其复发风险更是在10~20倍左右^[7-10]。更为重要的是, 研究结果提示若患者术后动态一直保持MRD阴性, 其复发概率低于5%, 这部分患者是潜在的治愈人群^[9-10]。此外, 在辅助治疗预测价值上, 不同研究的亚组分析提示MRD阳性患者可以从辅助治疗中获益, 而MRD阴性则不然^[9, 11-12]。因此, 以上数据均提示目前肺癌ctDNA-MRD可有效地反映患者体内肿瘤负荷, 其作为适应性治疗标志物的潜力逐步得到重视, MRD阳性和阴性可作为升阶或降阶治疗的标志物。

目前, 多项国内外多中心随机对照临床试验已经证实了新辅助免疫联合化疗可显著提高病理缓解率及术后无病生存期。在CheckMate 816研究中^[13], 入组标准可切除的IB(≥ 4 cm)至IIIA期NSCLC患者, 1:1随机分组至纳武利尤单抗与含铂双药化疗(免疫化疗组), 或者单纯化疗(化疗组), 在主要研究终点pCR率上两组人群分别为24.0%与2.2%(HR=13.94, 95%CI 3.49~55.75, $P < 0.001$)。这充分说明免疫联合化疗可显著提升新辅助治疗的病理缓解程度, 同样的事实在KEYNOTE-671、Neotorch, CheckMate 77T、AEGEN、RATIONALE 315等多项国内外多中心随机对照临床试验得到证实, pCR

率整体波动在 25% 左右。通过不同研究亚组数据分析发现,达到 pCR 的患者发生疾病复发的概率极低,似乎提示着术后辅助治疗的非必要性。而在 CheckMate 816 的探索分析中^[14],pCR 与无事件生存期(event-free survival, EFS)改善相关(HR=0.18, 95%CI 0.07~0.46),每增加 1% 的残存肿瘤,EFS 的 HR 增加 0.017(95%CI 1.010~1.025)。因此,综合目前已有证据,对于肺癌新辅助治疗的 pCR 可以预测患者术后 EFS,此类患者可考虑术后降阶策略。

降阶策略的应用场景

共识五:适应性降阶治疗包括完全降阶和部分降阶,可根据标志物动态变化指导治疗

共识六:经过系统和/或局部治疗后,影像学无可见或无代谢的肿瘤病灶,建议探索适应性降阶治疗
证据程度:中;推荐程度:强。

目前探索的肺癌降阶治疗主要包括两种形式:完全降阶与部分降阶。完全降阶治疗模式,如 CTONG 2201 研究,入组 I B~III A 期根治性手术切除患者,通过术后 ctDNA-MRD 筛选确认为阴性后入组,暂不予以抗肿瘤辅助治疗,直至 MRD 或影像学随访过程发现肿瘤残留或进展的证据。这项研究的设计在原本标准治疗框架下,完全降阶,豁免辅助靶向或化疗或者免疫治疗。而部分降阶治疗模式,如探索晚期 NSCLC 免疫治疗的时长,是否可以在标志物指导下缩短治疗周期,成为部分降阶的研究场景。一项回顾性研究中筛选了临床数据库中 2016~2020 年共 14 406 例晚期接受一线免疫疗法的 NSCLC 患者^[15],最终筛选出 113 例患者在应用 2 年免疫治疗后停药,593 例患者属于继续用药直至进展,分析结果提示两组患者的总生存期(overall survival, OS)没有统计学上的显著差异(HR=1.33, 95%CI 0.78~2.25, $P=0.29$)。另一项研究中^[16],入组了 31 例晚期 NSCLC 患者,一线使用免疫治疗满 1 年仍未进展的情况下进行外周血 ctDNA 检测,其中 27 例患者为阴性且大部分患者($n=25$, 93%)直至最新随访中仍未进展,而 4 例阳性患者全部复发,提示未来可在 ctDNA 指导下进行部分降阶治疗的可行性。

无论是完全降阶还是部分降阶治疗策略,目前绝大多数都应用在影像学无可见或无代谢肿瘤病灶情况下,例如早中期根治性切除后或者晚期寡转移局部治疗后等,未来在此类临床场景下探索降阶治疗策略更能符合临床需求及伦理要求。

辅助治疗:在充分的知情同意基础上

共识七:EGFR 突变阳性 NSCLC 完全性切除术后 MRD 阴性患者,目前临床数据提示可考虑降阶辅助治疗,但需要临床试验确定

共识八:建议开展临床试验,确定驱动基因阴性患者完全性切除术后 MRD 阴性患者辅助治疗的价值

证据程度:中;推荐程度:强。

在一项综合 FLAURA 与 AURA3 研究的探索分析中^[17],通过微滴式数字聚合酶链反应(droplet digital polymerase chain reaction, ddPCR)检测基线血及治疗后 3/6 周血的 EGFR 突变状态,发现基线血阴性患者预后均较阳性者好(AURA3: HR=0.48, 95%CI 0.33~0.68, $P<0.0001$; FLAURA: HR=0.54, 95%CI 0.41~0.70, $P<0.0001$),其次,基线血阳性患者若治疗后 3 周达到 ctDNA 清零状态预后较未清零者好(AURA3 奥希替尼组:10.9 个月 vs. 5.7 个月; FLAURA 奥希替尼组:19.8 个月 vs. 11.3 个月)。另一项韩国的研究,入组 278 例 I~III A 期根治性切除术后 EGFR 突变 NSCLC 患者,通过 ddPCR 检测从基线到手术后动态血液样本 EGFR 突变状态,结果提示血 ctDNA 状态是独立的术后预后指标,且 69% 复发患者在影像学复发前发现血液 EGFR 突变阳性。以上数据说明针对 EGFR 突变患者群体,血液 ctDNA 检测可有效监测治疗疗效及疾病复发。此外,随着 ADAURA 的生存数据公布^[18-20],术后辅助奥希替尼与安慰剂组相比,II~III A 期患者 5 年 OS 率为 85% vs. 73%(HR=0.49, 95.03%CI 0.33~0.73, $P<0.001$),整体人群 5 年 OS 率为 88% vs. 78%(HR=0.49, 95.03%CI 0.34~0.70, $P<0.001$)。可见,在这部分生存预期极佳的人群,通过 ctDNA-MRD 监测探索术后辅助靶向的降阶治疗模式是值得探索的。

IMpower010 以及 KEYNOTE-091 两项研究结果提示,针对根治性手术切除术后驱动基因阴性患者,术后辅助免疫治疗可提高患者 DFS,尤其是程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)阳性的人群^[21-22]。在 IMpower010 研究的液体活检标志物探索性分析中,通过 Signatera 技术监测手术后 ctDNA 状态,结果提示 ctDNA 阳性更能从辅助免疫治疗中获益(HR=0.61, 95%CI 0.39~0.94),获益趋势远优于 ctDNA 阴性患者(HR=0.72, 95%CI

0.52~1.00)。而围术期免疫治疗 CTONG 1804 研究中,通过治疗期间多点 ctDNA 检测,发现若新辅助治疗后及术后 ctDNA 检测为阴性,其 18 个月 EFS 率高达 93.8%^[23]。因此,通过 ctDNA-MRD 检测技术可能优化驱动基因阴性患者术后辅助免疫治疗人群,但需前瞻性临床试验证实。

巩固治疗: 在充分的知情同意基础上

共识九: 建议开展前瞻性临床试验,确定驱动基因阴性不可切除局部晚期 NSCLC 患者同步放化疗后 MRD 阴性患者巩固治疗的价值

证据程度:中;推荐程度:强。

不可切除局部晚期 NSCLC 的标准治疗是同步/序贯放化疗联合巩固免疫治疗。Moding 等^[24] 研究显示局部晚期 NSCLC 放化疗后 4 个月内血液 MRD 检测阴性的患者预后好;MRD 阴性患者接受巩固免疫治疗没有生存获益。根治性放疗与手术不同,治疗周期持续 6~7 周。广东省肺癌研究所潘焱等^[25] 的研究分析放疗期间 MRD 的动态变化特征,发现放疗中 MRD 的浓度已有明显下降,提示肿瘤对放疗有反应;放疗早期 MRD 清零患者的预后好,接受巩固免疫治疗没有生存获益;研究还发现 20.1% 的患者放化疗后 MRD 检测持续阴性,其 2 年肿瘤特异性生存高达 88.4%。两项研究显示:通过动态 MRD 监测可以找到放化疗潜在治愈人群以及巩固免疫治疗不获益的人群。因此,建议在充分知情同意的基础上开展前瞻性临床研究,确定驱动基因阴性患者同步放化疗后 MRD 阴性患者巩固免疫治疗的价值。

药物假期: 在充分的知情同意基础上

共识十: EGFR 突变 IV 期 NSCLC 经过系统和局部治疗后,影像学无可见或无代谢肿瘤病灶时,可考虑药物假期,需在生物标志物指导下实行适应性治疗

共识十一: 其他驱动基因阳性的 IV 期 NSCLC,目前不支持药物假期策略

共识十二: 驱动基因阴性的 IV 期 NSCLC,目前不支持药物假期策略

证据程度:中;推荐程度:中。

MRD 对肿瘤负荷的反映以及在疗效预测、预后评价中的价值,使其可以进一步对治疗的加减法做出提示,是一个具有潜力的适应性治疗分子标志物。广东省肺癌研究所董嵩等^[26] 率先在 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者中开展了药物假期降阶研究,

这一研究的前提基础有两个:一是肿瘤细胞内的药物敏感性亚克隆对耐药的亚克隆存在竞争性抑制的效应,清除敏感细胞可能促进耐药细胞亚克隆成为肿瘤主体,间歇适应性治疗有可能延长治疗有效的时间^[27-28]。二是基于 ctDNA 的 MRD 检测技术日臻成熟,为选择合适的降阶目标人群提供了契机。该研究中 60 例患者的中位停药时间为 9.2 个月,中位的 PFS 为 18.4 个月,75% 的患者可以从停药策略中获益,停药进展后用原药再治疗的有效率达到 96%。初步结论是,对于 MRD 阴性、EGFR 阳性患者实施药物假期临床可行,进展后再用回靶向药物仍然有效,但是 MRD 对于脑转移的监测价值尚有待进一步研究。同时发现,这一策略不宜外推至间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合阳性患者和驱动基因阴性患者。

升阶治疗: 在充分的知情同意基础上

共识十三: 对完全性切除术后 MRD 阳性 NSCLC 患者,建议开展升阶治疗的前瞻性临床试验,以改善疗效

证据程度:中;推荐程度:强。

目前国内外多项肺癌术后 ctDNA-MRD 队列研究中,MRD 的阳性预测价值均达到 90% 以上,当患者 MRD 监测过程中出现阳性,极有可能将出现疾病复发^[9-12]。因此,这也是术后 MRD 阳性 NSCLC 患者需升阶治疗最为重要的依据。最近一项针对早期 NSCLC 研究中^[29],对 414 例 I 期患者进行术前 ctDNA 检测,发现术前 ctDNA 阳性的患者 2 年无复发生存率远远低于阴性患者(69% vs. 91%, $P < 0.001$),其预后接近临床 II 期的患者,提示 ctDNA 检测可帮助早期 NSCLC 患者识别高危群体,有进行升阶治疗的需求。而在其他癌种中,升阶治疗模式最为经典在于高危肌层浸润性尿路上皮癌的术后辅助免疫 IMvigor010 的研究故事。这一项全球多中心临床研究,入组 809 例具有高复发风险的高危肌层浸润性尿路上皮癌患者,完成手术切除标准治疗后,随机 1:1 分组至辅助免疫治疗组或安慰剂组。可惜的是,在这项研究无论是主要研究终点 DFS,还是次要研究终点 OS,都是阴性结果^[30]。但探索性分析结果发现^[31],通过外周血 ctDNA-MRD 检测发现,如果单看阳性患者,则可以明显从辅助免疫治疗中获益(DFS: HR=0.58, 95%CI 0.43~0.79, $P=0.0024$; OS: HR=0.59, 95%CI 0.41~0.86),而阴性患者则无法从辅助免疫中获益。因此,基于这项研

究成果,进一步设计了 IMvigor011 的随机对照临床试验,同样的人组人群,在术后长达 12 个月内接受 MRD 连续监测,若出现任何时候检测为阳性的患者则进行随机。在充分知情同意的基础上,在针对肺癌术后 MRD 阳性的患者中,可考虑进行升阶的临床研究探索。

本共识以肺癌适应性治疗策略为主题,以现有循证医学证据为基础,结合专家的实践经验,形成了以下十三点共识。由于本领域高级别循证医学证据相对较少,有待于未来更多前瞻性临床研究的进一步探索和验证,欢迎各位专家对此提出批评和建议。

● 共识一: 适应性治疗指的是利用生物标志物精准选择患者,在标准治疗基础上实施降阶或升阶治疗,以期获得更佳的疗效、更高的生活质量和/或更好的成本效益;

适应性治疗标志物

● 共识二: 用于适应性治疗的标志物,需经临床验证,能动态、稳定地预测无复发或无进展,或预测疗效;

● 共识三: ctDNA-MRD 作为适应性治疗的标志物,目前证据支持阳性用于指导升阶治疗,阴性用于降阶治疗,但需要更多的临床试验确认;

● 共识四: 新辅助治疗取得病理学完全缓解,目前证据提示可作为降阶辅助治疗的标志物;

降阶策略的应用场景

● 共识五: 适应性降阶治疗包括完全降阶和部分降阶,可根据标志物动态变化指导治疗;

● 共识六: 经过系统和/或局部治疗后,影像学无可见或无代谢的肿瘤病灶,建议探索适应性降阶治疗;

辅助治疗: 在充分的知情同意基础上

● 共识七: *EGFR* 突变阳性 NSCLC 完全性切除术后 MRD 阴性患者,目前临床数据提示可考虑降阶辅助治疗,但需要临床试验确定;

● 共识八: 建议开展临床试验,确定驱动基因阴性患者完全性切除术后 MRD 阴性患者辅助治疗的价值;

巩固治疗: 在充分的知情同意基础上

● 共识九: 建议开展前瞻性临床试验,确定驱动基因阴性不可切除局部晚期 NSCLC 患者同步放化疗后 MRD 阴性患者巩固治疗的价值;

药物假期: 在充分的知情同意基础上

● 共识十: *EGFR* 突变 IV 期 NSCLC 经过系统和局部治疗后,影像学无可见或无代谢肿瘤病灶时,可考虑药物假期,需在生物标志物指导下实行适应性治疗;

● 共识十一: 其他驱动基因阳性的 IV 期 NSCLC,目前不支持药物假期策略;

● 共识十二: 驱动基因阴性的 IV 期 NSCLC,目前不支持药物假期策略;

升阶治疗: 在充分的知情同意基础上

● 共识十三: 对完全性切除术后 MRD 阳性 NSCLC 患者,建议开展升阶治疗的前瞻性临床试验,以改善疗效。

[参 考 文 献]

- [1] PLANCHARD D, JÄNNE P A, CHENG Y, et al. Osimertinib with or without chemotherapy in *EGFR*-mutated advanced NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(21): 1935–1948. doi: 10.1056/NEJMoa2306434.
- [2] ZHOU Q, XU C R, CHENG Y, et al. Bevacizumab plus erlotinib in Chinese patients with untreated, *EGFR*-mutated, advanced NSCLC (ARTEMIS-CTONG1509): a multicenter phase 3 study[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(9): 1279–1291. e3, doi: 10.1016/j.ccell.2021.07.005.
- [3] ALTORKI N, WANG X F, KOZONO D, et al. Lobar or sublobar resection for peripheral stage IA non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(6): 489–498. doi: 10.1056/NEJMoa2212083.
- [4] SAJI H, OKADA M, TSUBOI M, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10335): 1607–1617. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02333-3.
- [5] TIE J, COHEN J D, LAHOUEL K, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(24): 2261–2272. doi: 10.1056/NEJMoa2200075.
- [6] ZHANG J T, ZHONG W Z, WU Y L. Molecular residual disease: a new clue for individualized approach in non-small cell lung cancer[J]. *Med Adv*, 2023, 1(1): 79–88. doi: 10.1002/med4.11.
- [7] CHAUDHURI A A, CHABON J J, LOVEJOY A F, et al. Early detection of molecular residual disease in localized lung cancer by circulating tumor DNA profiling[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12): 1394–1403. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0716.
- [8] GALE D, HEIDER K, RUIZ-VALDEPENAS A, et al. Residual ctDNA after treatment predicts early relapse in patients with early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*,

- 2022, 33(5): 500–510. doi: [10.1016/j.annonc.2022.02.007](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.02.007).
- [9] ZHANG J T, LIU S Y, GAO W, et al. Longitudinal undetectable molecular residual disease defines potentially cured population in localized non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(7): 1690–1701. doi: [10.1158/2159-8290.CD-21-1486](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1486).
- [10] CHEN K Z, YANG F, SHEN H F, et al. Individualized tumor-informed circulating tumor DNA analysis for postoperative monitoring of non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(10): 1749–1762. e6, doi: [10.1016/j.ccell.2023.08.010](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.08.010).
- [11] XIA L, MEI J D, KANG R, et al. Perioperative ctDNA-based molecular residual disease detection for non-small cell lung cancer: a prospective multicenter cohort study (LUNGCA-1)[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(15): 3308–3317. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-21-3044](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3044).
- [12] QIU B, GUO W, ZHANG F, et al. Dynamic recurrence risk and adjuvant chemotherapy benefit prediction by ctDNA in resected NSCLC[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6770. doi: [10.1038/s41467-021-27022-z](https://doi.org/10.1038/s41467-021-27022-z).
- [13] FORDE P M, SPICER J, LU S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(21): 1973–1985. doi: [10.1056/NEJMoa2202170](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170).
- [14] DEUTSCH J S, CIMINO-MATHEWS A, THOMPSON E, et al. Association between pathologic response and survival after neoadjuvant therapy in lung cancer[J]. *Nat Med*, 2024, 30(1): 218–228. doi: [10.1038/s41591-023-02660-6](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02660-6).
- [15] SUN L, BLEIBERG B, HWANG W T, et al. Association between duration of immunotherapy and overall survival in advanced non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(8): 1075–1082. doi: [10.1001/jamaoncol.2023.1891](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.1891).
- [16] HELLMANN M D, NABET B Y, RIZVI H, et al. Circulating tumor DNA analysis to assess risk of progression after long-term response to PD-(L)1 blockade in NSCLC[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(12): 2849–2858. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-19-3418](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3418).
- [17] GRAY J E, AHN M J, OXNARD G R, et al. Early clearance of plasma epidermal growth factor receptor mutations as a predictor of outcome on osimertinib in advanced non-small cell lung cancer; Exploratory analysis from AURA3 and FLAURA[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(17): 3340–3351. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-22-3146](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-3146).
- [18] TSUBOI M, HERBST R S, JOHN T, et al. Overall survival with osimertinib in resected *EGFR*-mutated NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(2): 137–147. doi: [10.1056/NEJMoa2304594](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594).
- [19] WU Y L, TSUBOI M, HE J, et al. Osimertinib in resected *EGFR*-mutated non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(18): 1711–1723. doi: [10.1056/NEJMoa2027071](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071).
- [20] HERBST R S, WU Y L, JOHN T, et al. Adjuvant osimertinib for resected *EGFR*-mutated stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(10): 1830–1840. doi: [10.1200/JCO.22.02186](https://doi.org/10.1200/JCO.22.02186).
- [21] FELIP E, ALTORKI N, ZHOU C C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multi-centre, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10308): 1344–1357. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5).
- [22] O'BRIEN M, PAZ-ARES L, MARREAUD S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): 1274–1286. doi: [10.1016/S1470-2045\(22\)00518-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00518-6).
- [23] LIU S Y, DONG S, YANG X N, et al. Neoadjuvant nivolumab with or without platinum-doublet chemotherapy based on PD-L1 expression in resectable NSCLC (CTONG1804): a multicenter open-label phase II study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 442. doi: [10.1038/s41392-023-01700-4](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01700-4).
- [24] MODING E J, LIU Y F, NABET B Y, et al. Circulating tumor DNA dynamics predict benefit from consolidation immunotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(2): 176–183. doi: [10.1038/s43018-019-0011-0](https://doi.org/10.1038/s43018-019-0011-0).
- [25] PAN Y, ZHANG J T, GAO X, et al. Dynamic circulating tumor DNA during chemoradiotherapy predicts clinical outcomes for locally advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(10): 1763–1773. e4, doi: [10.1016/j.ccell.2023.09.007](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.09.007).
- [26] DONG S, WANG Z, ZHANG J T, et al. Circulating tumor DNA-guided de-escalation targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer: a nonrandomized controlled trial[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(7): 932–940. doi: [10.1001/jamaoncol.2024.1779](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.1779).
- [27] GATENBY R A, BROWN J S. Integrating evolutionary dynamics into cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(11): 675–686. doi: [10.1038/s41571-020-0411-1](https://doi.org/10.1038/s41571-020-0411-1).
- [28] SETTLEMAN J, NETO J M F, BERNARDS R. Thinking differently about cancer treatment regimens[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(5): 1016–1023. doi: [10.1158/2159-8290.CD-20-1187](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1187).
- [29] HONG T H, HWANG S, DASGUPTA A, et al. Clinical utility of tumor-naïve presurgical circulating tumor DNA detection in early-stage NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2024;S1556-0864(24)00666-X. doi: [10.1016/j.jtho.2024.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.07.002).
- [30] BELLMUNT J, HUSSAIN M, GSCHWEND J E, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 525–537. doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00004-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00004-8).
- [31] POWLES T, ASSAF Z J, DAVARPANAH N, et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma[J]. *Nature*, 2021, 595(7867): 432–437. doi: [10.1038/S41586-021-03642-9](https://doi.org/10.1038/S41586-021-03642-9).

[收稿日期] 2024-07-16